1896
Lane Medical Library

Über Phlorhizin-Diabetes,

insbesondere beim Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde,

welche mit Genehmigung

der hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

zugleich mit den angehängten Thesen

am

Sonnabend, den 16. Mai 1896 Vormittags 12 Uhr

öffentlich verteidigen wird

Joseph Korte,

aus Ostercappeln.

Opponenten:

Dr. med. A. Schmidt.
Cand. med. F. Liebermann.

Halle a. S.,
Druck der Buchdruckerei des Waisenhauses.
1896.

Seinen lieben Eltern

zur silbernen Hochzeit

der Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153703_0337

Litteratur.

Es sind nur die Arbeiten betreffs Phlorhizin erwähnt. Arbeiten über experimentellen Diabetes (cfr. Einleitung) sind in verschiedenen Dissert. zusammengestellt.

1. Konick, Annal. der Chem. u. Pharm. 15, 75. 258.
2. Pietkiewicz, Theodor, Diss. Dorpat 1864. „Über den Übergang einiger Stoffe in den Harn."
3. Mering, J. v., „Über Diabetes mellitus." Separ.-Abdr. aus Zeitschr. für klin. Med. XIV u. XVI.
4. Hänisch, „Über exper. zu erzeugende Melliturie." Inaug.-Diss. Erlangen 1887.
5. Thiel, „Beiträge zur Kenntnis der experim. Glykosurie." Diss. Königsberg 1887.
6. Minkowski u. Thiel, „Über experim. Glykosurie bei Vögeln." Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIII n. F. S. 142.
7. Langendorff, Archiv f. Anatomie u. Physiol. 1887. Seite 140.
8. Sée und Gley, „Recherches sur le diabète expérimental." Wiener Wochenschr. No. 6. 1889.
9. E. Külz und A. Wright, „Zur Kenntnis der Wirkung des Phlorhizins resp. Phloretins." Zeitschr. für Biol. Bd. 27.
10. J. v. Mering u. O. Minkowski, „Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpat." Arch. f. exper. Path. Bd. 26 a. F.
11. W. Praufsnitz und F. Moritz, „Studien über den Phlorhizindiabetes." Zeitschr. für Biol. Bd. 27.
12. W. Praufsnitz, „Die Abstammung des beim Phlorhizindiabetes ausgeschiedenen Zuckers." Zeitschr. für Biol. Bd. 29.
13. Cremer und Ritter, „Der Phlorhizindiabetes beim Huhn und Kaninchen." Zeitschr. für Biol. Bd. 28.
14. Cremer, „Der Phlorhizindiabetes beim Frosche." Zeitschr. für Biol. Bd. 29.
15. Cremer und Ritter, „Versuche am Karenzkaninchen." Zeitschr. für Biol. Bd. 29.
16. Cremer, „Über das Verhalten einiger Zuckerarten im tierischen Organismus." Zeitschr. für Biol. Bd. 29.
17. Pflüger, „Ein neues Grundgesetz der Ernährung und die Quelle der Muskelkraft." Pflügers Arch. für d. ges. Phys. Bd. 51.

18. Minkowski, Archiv für exper. Pathol. Bd. 31. Heft 2. VII und VIII.
19. Lépine, Wiener med. Presse 1892. No. 27—32.
20. Schabad, Wiener med. Wochenschrift 1894.
21. A. Trambusti und G. Nesti, „Il diabete da Florizina." Lo Speriment. Fasc. V e VI.
22. Ouchinsky, „Des échanges gazeux et de la calorimétrie chez les chiens rendus glycosuriques à l'acide de la Phloridzine." Arch. de méd. exp. 1894. V 545.
23. Rosenfeld, „Über Phlorhizinwirkung." 12. Kongress für innere Med. Referat. Centralblatt für klin. Med. XIV 25.
24. Fr. Pick, „Über Beziehungen der Leber zum Kohlehydratstoffwechsel." Arch. für exper. Path. Bd. 33.
25. Zuntz, „Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes." Verhandl. der physiol. Gesellschaft zu Berlin. 17. Sitzung. Jahrg. 1894—95.

Im Jahre 1849 fand Claude Bernard, dafs nach Verletzung der vierten Gehirnkammer Zucker im Urin auftritt; bald darauf beobachtete er, dafs auch Vergiftung mit Curare Ausscheidung von Zucker durch die Nieren herbeiführt. Seitdem haben sich zahlreiche Forscher mit Versuchen beschäftigt, künstlichen Diabetes zu erzeugen. Man hoffte, mit Hilfe der experimentellen Forschung das Wesen und die Ursachen des Diabetes mellitus näher zu erkennen. Zahlreiche Eingriffe, welche wie die piquûre Übergang von Zucker in den Harn bewirken, sind bekannt: Verletzungen des Rückenmarkes, Durchschneidung der medulla oblongata bei künstlicher Atmung (Pavy); isolierte Durchtrennung der Hinterstränge in der Höhe der untersten Hals- und obersten Brustwirbel (Schiff); Durchschneidung der untersten Hals- und obersten Brustganglien (Pavy), der Splanchnici (Schiff, v. Gräfe), der Ischiadici (Külz), des Wurmes im Kleinhirn (Eckhard); Reizung des Depressor (Filehne), des Vagus (Eckhard) [Sée und Gley fanden bei Vagusreizung nur Azoturie]; künstliche Neuritis des Vagus durch Einverleibung von Lykopodiumpulver oder von Oleum Crotonis (Arthaud und Butte). Nach Böhm und Hoffmann genügt bei tracheotomierten Katzen die Fesselung, um zuckerhaltigen Harn hervorzurufen.

Man hat auch eine Reihe von chemischen Agentien gefunden, die ähnlich wie das Curare Glykosurie erzeugen. Strychnin bewirkt nach Schiff bei Fröschen mehrtägige Zuckerausscheidung unter Schwund des Leberglykogens. Kohlenmonoxyd verursacht Glykosurie, sowohl wenn es geatmet (v. Friedberg, Senff), als auch wenn es in die Gefäfse geleitet wird (Bernard). Nach intravenösen Injektionen von grösseren Mengen 1prozentiger Kochsalzlösung fanden Bock und Hoffmann bei Kaninchen 1—2 g Harnzucker. Die Leber büfste hierbei das Glykogen ein. Amylnitrit (subkutan 0,4—0,6 g) macht Kaninchen

für etwa 24 Stunden diabetisch (Hoffmann, Sebold). Nach Orthonitrophenylpropiolsäure (Hoppe-Seyler), nach schwefelsaurem Methyldelphinin (Külz), nach Quecksilber in grofsen Dosen (v. Mering, Salkowski) wird Glykosurie beobachtet. In jüngster Zeit will Jacobi künstlichen Nierendiabetes bei Kaninchen nach Coffeinpräparaten gesehen haben, zumal bei zuckerreicher Nahrung, z. B. Rübenfütterung.

Die besprochenen Stoffe sind fast sämtlich in hohem Grade toxisch und haben mit den Glykosurie erzeugenden Läsionen gemeinsam, dafs die Tiere bald erliegen. Deswegen kann bei denselben keine eingehende Forschung über Diabetes angestellt werden. Ferner kommt unter dem Einflufs der besprochenen Eingriffe die Zuckerausscheidung nur durch Ausschwemmung des Leberglykogens und durch den plötzlichen Übergang desselben in das Blut zu stande. Dock beweist dies bereits von der piqûre, die nach Leberexstirpation unwirksam bleibt. Gürtler betont, dafs glykogenarme Sommerfrösche sowie entleberte durch Strychnin nicht diabetisch werden. A. Thiel konnte bei Vögeln nach Leberexstirpation mittels der genannten Methoden keine Glykosurie erzeugen. In Betreff des Curare glaubt allerdings O. Langendorff auf Grund seiner Versuche an entleberten Vögeln eine Ausnahme machen zu dürfen. Die besprochenen transitorischen Glykosurien bleiben auch aus nach Unterbindung des Gallenganges (Araki, Legg). Die nach diesem Eingriff ikterische Leber wird nach Cohnheim und Külz nämlich glykogenarm.

Die grofsen Hoffnungen, welche man auf die experimentelle Erzeugung des Diabetes gesetzt hatte, wurden durch die bisher bekannten Methoden nicht erfüllt. Keine derselben ist im stande, ein dem klinischen Verhalten des Diabetes analoges Bild zu liefern. Durch die Entdeckungen von J. v. Mering aber kennen wir zwei Wege, auf denen wir experimentell der Frage nach dem Wesen und den Ursachen des Diabetes näher kommen können, einerseits die Exstirpation der Bauchspeicheldrüse, anderseits die Darreichung von Phlorhizin. v. Mering und Minkowski machten durch Pankreasexstirpation Hunde dauernd diabetisch und beobachteten sogar bei Hungertieren

bis 10% Zucker im Harn. Der Blutzucker war auf etwa 0,5% erhöht. Die Hunde starben meist nach Wochen an zunehmender Kachexie und boten durchaus ein dem schweren Diabetes des Menschen ähnliches Bild.

Durch Einführung von Phlorhizin gelang es v. Mering, zunächst bei Hunden eine reichliche Zuckerausscheidung zu bewirken. Dieselbe stieg mit der Dosis des Mittels. Das Phlorhizin hat nicht die toxische Wirkung der bisher bekannten Mittel und erzeugt einen viel intensiveren Diabetes, welcher von der Art der Ernährung und vom Leberglykogen unabhängig ist. Gefunden war das Phlorhizin zuerst von Konick in den Wurzelrinden von Apfel-, Kirsch- und Pflaumenbäumen. Es bildet seidenartige, intensiv bitter schmeckende Nadeln, ist wenig löslich in kaltem Wasser und in Äther, leicht in kochendem Wasser, in alkalischen Flüssigkeiten und in Alkohol. Seine Lösung giebt mit Eisenchlorid bordeauxrote Färbung und wird durch Bleiacetat gefällt. Es ist linksdrehend und zerfällt als Glykosid beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in Phloretin und Phlorose, letzterer Stoff ist identisch mit Traubenzucker.

Was nun den nach Phlorizin eintretenden Diabetes besonders interessant gemacht hat, ist der Umstand, dafs derselbe uns schlagende Beweise für die Zuckerbildung aus Eiweifs liefert. Klinische Erfahrungen bei schwerem menschlichen Diabetes hatten diese Vermutung nahegelegt, und bereits Claude Bernard hatte die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Eiweifs hervorgehoben. Weil es jedoch noch keinem gelungen ist, auf chemischem Wege aus Eiweifs Zucker zu bilden, wurde dieses sehr bezweifelt. Einige beim Phlorhizindiabetes hervortretende Punkte, nämlich sein Verhalten bei reiner Fleischkost, im Hungerzustande und bei Exstirpation der Leber, lassen keinen Zweifel mehr aufkommen, dafs beim Zerfall von Eiweifs einerseits Harnstoff, anderseits ein stickstoffloser Rest gebildet wird, der sich durch Anlagerung von Sauerstoff zu Kohlehydraten und Zucker umwandelt. Schon der aus v. Merings ersten Versuchen hervorspringende Punkt, dafs bei reiner Fleischkost kein geringerer Phlorhizindiabetes eintritt, als bei kohle-

hydratreicher Nahrung, stützt jene Theorie. Theoretisch möglich sind beim Eiweifszerfall nach v. Mering 8 g Zucker auf 1 g ausgeschiedenen Stickstoff. Bei vergleichenden Bestimmungen des letzteren fand nun v. Mering auch annähernde Werte, nämlich 1 g Stickstoff auf $5^1/_2$ g Zucker. Weil im Hungerzustande der Organismus die aufgespeicherten Kohlehydratvorräte bald verzehrt und dann sein Eiweifs angreift, mufs der bei Versuchstieren nach längerer Karenz auf Phlorhizinzufuhr ausgeschiedene Zucker vom Eiweifs stammen. In 18tägiger Karenzzeit, wo sicher das Glykogen bis auf ein Minimum verbraucht war, erzeugte Phlorizin nach v. Mering bei einem Hunde noch am 18. Tage grofse Mengen, 37 g, Zuckers im Harn. Durch fortgesetzte Untersuchungen von v. Mering und von anderen Beobachtern wurde dieses merkwürdige Verhalten bestätigt. Nach Cremer und Ritter verlaufen beim Karenzkaninchen die Kurven der Zucker- und der Stickstoffausscheidung nahezu parallel. Nur ist wegen des Restglykogens zu Anfang die Zuckerkurve ein wenig erhöht, während prämortal eine unverhältnismäfsige Steigerung der N-Ausfuhr eintritt. Evidenter sind die Versuche von Praufsnitz: Zwei gleich schwere Hündinnen erhielten fünf Tage lang je 500 g Fleisch und 100 g Speck. Die eine, nun getötet, enthielt im Ganzen 100 g Glykogen. Die andere machte noch eine 12tägige Hungerperiode durch und erhielt während derselben 92 g Phlorizin. Sie schied 286,7 g Zucker aus, wobei noch Urin infolge von Diarrhöen verloren ging. Vergleichende Bestimmung des Glykogengehaltes ergab in der Leber nur noch Spuren, in der Muskulatur 0,3 %. Demnach schätzte Praufsnitz den Gesamtgehalt des Tieres an Glykogen auf 25 g. Die verbrauchten 75 g können ohne Zuhilfenahme des Eiweifses die hohe Zuckerbildung nicht erklären. Dieser wie ein zweiter Versuch desselben Beobachters beweisen entschieden die Zuckerbildung aus Eiweifs. Alles, was den Eiweifszerfall entweder vermehrt oder vermindert, mufs demgemäfs auch die Zuckerbildung beeinflussen. v. Mering fand somit, dafs bei Fettzufuhr ein Hungertier nach Phlorhizin weniger Zucker ausscheidet. Thiel und andere bestätigen v. Merings Angaben. Bei

Kombination von Phlorhizin und Cocain fand Hänisch eine Verminderung der Zuckerausfuhr, welche er durch Stoffwechselverlangsamung infolge von Cocain erklärt. Sée und Gley schreiben dem Bromkali ähnliche Beeinflussung des Phlorhizindiabetes zu.

Minkowski und Laves haben festgestellt, dafs nach Leberexstirpation der Blutzucker schwindet, zugleich ist dadurch dem Körper die gröfste Vorratskammer für Kohlehydrate entzogen. Der trotz dieser Operation auf Phlorhizin-Zufuhr ausgeschiedene Zucker mufs also auf Rechnung des Eiweifses gesetzt werden, bis auf einen kleinen Abzug wegen des Muskelglykogens. Wenn auch Külz und Wright auf Grund ihrer Versuche an entleberten Fröschen anzweifeln, dafs sogar noch nach Leberexstirpation Zuckerausfuhr durch Phlorhizin zu stande kommt, so zeigen die Versuche von v. Mering, und die von O. Langendorff, Thiel und Minkowski entschieden ein positives Resultat. Pick (Versuch XIV) verödete die Leber durch $^1/_{10}$ H_2SO_4 und erzielte nach Phlorhizin einen bis zum Tode des Versuchstieres dauernden Diabetes. Versuche mit Kohlenoxyd und andern Substanzen fielen nach Leberverödung negativ aus.

Nach allem erscheint es hinreichend bewiesen, dafs der Organismus aus Eiweifs Zucker zu bilden vermag. Man kann demnach Cremer unbedingt beipflichten, welcher sagt: „Soviel ist sicher, dafs aus den Untersuchungen von Merings selbst, aus den Untersuchungen von Praufsnitz, endlich auch denjenigen von Ritter und mir am Karenzkaninchen die Thatsache endgültig festgestellt wurde, dafs bei Phlorhizindiabetes Zucker aus Eiweifs entsteht.“

Alle bisher besprochenen Versuche mit Phlorhizin sind Tierexperimente. Auch fand ich in der Litteratur, aufser den von v. Mering beschriebenen Versuchen, keine, die am Menschen angestellt waren. Auf Anregung meines verehrten Lehrers entschlofs ich mich demnach durch Selbstversuche festzustellen, wie der Phlorhizindiabetes beim Menschen sich gestaltet. Zugleich beabsichtigte ich der Frage näher zu treten, ob bei Kohlehydratnahrung mehr Zucker ausgeschieden wird, als bei rein animalischer Kost. Wie oben bereits erwähnt, hatte

v. Mering beobachtet, dafs Amylaceennahrung im Vergleich zu Fleischkost bei Zufuhr von Phlorhizin die Zuckerausscheidung nicht steigert. Hänisch sah bei einem Hungertier, welches wiederholt 10 g Phlorhizin erhielt, nach 30 g Amylum nur eine Vermehrung des Harnzuckers von 14,58 auf 15,6 g. Verschiedene andere Beobachter bestätigen, dafs der Phlorhizindiabetes durch Amylaceennahrung nicht beeinflufst wird. Sée und Gley dagegen wollen gefunden haben, dafs bei Fleischnahrung weniger Zucker im Harn erscheint.

Bereits im Jahre 1864 hatte Pietkiewicz in seinen Versuchen über den Übergang einiger Stoffe in den Harn, unter andern Syringin, Amygdalin, Salicylsäure, sowie auch Phlorhizin, Phloretin und Phloretinsäure eingenommen. Er konstatierte durch die Eisenchloridreaktion, welche bis 36 Stunden nach dem Einnehmen weinrote Färbung des Urins ergeben hätte, einen Übergang des Phlorhizins in den Harn. Von der diabetisch machenden Wirkung des Phlorhizins hatte er jedoch noch keine Ahnung, wie seine Worte: „Der während des Versuches ausgeschiedene Harn wich in keiner Beziehung von der Norm ab“, klar beweisen. Vielleicht hätte ihn die Untersuchung der „schwarzen, harzigen Masse, die nicht krystallisieren wollte“, welche er beim Eindampfen seines Harnes erhielt, zu diesem Ergebnis führen können. Aus seinen Versuchen geht hervor, dafs Phlorhizin ohne Schädigung des Organismus vertragen wird, wie auch v. Mering betont.

Da ich eine maximale Wirkung und möglichste Gleichmäfsigkeit derselben erzielen wollte, mufste ich das Phlorhizin in einer Form nehmen, welche möglichst leichte und vollkommene Resorption gestattete. Die Pillen- und Oblatenform, deren sich Pietkiewicz bediente, wurde deshalb nicht gewählt, sondern ich nahm das Phlorhizin in Lösung ein. Bei meinem ersten Versuche nahm ich 5 g desselben in 150 ccm $1^1/_2$ prozentiger Sodalösung. Der bittere Geschmack wurde noch unangenehmer durch das Kratzende der Soda. Bald traten starke Peristaltik und Erbrechen auf. Im Erbrochenen fand sich noch reichlich Phlorhizin. Darauf versuchte ich, 5 g in erwärmter nur 0,5prozentiger Sodalösung zu nehmen, doch nach zwei

Stunden trat wiederum Erbrechen ein. 2 g in derselben Lösung wurden schliefslich vertragen und bewirkten eine ebenso grofse Zuckerausscheidung, wie die vorher genommenen 5 g, welche also kaum zur Hälfte resorbiert waren. Bei diesem Erbrechen haben wir es durchaus nicht mit einer spezifischen Giftwirkung zu thun, sondern man kann den Effekt ganz gut als eine Reflexwirkung infolge der Reizung, welche die bittere, schwer zu resorbierende Substanz auf die Magenschleimhaut ausübt, erklären. Übrigens bemerkt auch Pietkiewicz, dafs bei ihm nach Phlorhizin in Oblatenform „Übelkeit und Erbrechen" eingetreten sei. Phloretin konnte er „wegen Brechneigung, Schwächegefühl und Diarrhöe" nicht weiter nehmen. Da ich bei solchem öftern Erbrechen keine einwandsfreien Versuche ausführen konnte, probierte ich es auf Anraten meines Freundes, des Dr. chem. Erig, mit einer alkoholischen Lösung. 5 g Phlorhizin wurden in 10 ccm 96prozentigen Alkohols durch mildes Erwärmen gelöst, dann unter Umrühren 15 ccm warmes Wasser zugesetzt. Auf diese Weise blieb das Phlorhizin besser gelöst, als wenn man etwa 40prozentigen Alkohol verwandte, aus dem es beim Erkalten wieder ausfiel. In dieser Form nun wurde das Phlorhizin vertragen und anscheinend gut resorbiert. Die hohen Zuckerwerte: 30,9 g in 24 Stunden nach 5 g Phlorhizin und 31 g innerhalb 14 Stunden nach 7 g Phlorhizin, beweisen die Brauchbarkeit dieser Methode für weitere Versuche. Hier lasse ich der besseren Übersicht halber die Vorversuche in einer Tabelle folgen. (Tabelle I.)

Aus der Tabelle ersieht man, dafs die Zuckerausscheidung eine mit der Zeit abnehmende ist; die gröfste Zuckermenge fand sich stets in dem Harn, welcher in den ersten Stunden nach dem Einnehmen gelassen war.

Die Zuckerausfuhr hält kaum so lange an wie die Ausscheidung von Phlorhizin. Wenigstens kann man mit den gebräuchlichen Methoden keinen Zucker mehr nachweisen zu einer Zeit, wo die Eisenchloridreaktion noch Phlorhizingehalt des Harns zeigt. Nach der Einnahme von 2 g, sowie nach 7 g fand ich bis zum dritten Tage diese Reaktion. Aceton, welches in v. Merings Versuchen verschiedentlich auftrat, habe ich nie

nachweisen können. Weil ich nun in der alkoholischen Lösung eine verträgliche Form gefunden hatte, konnte ich zu Versuchen hinsichtlich der Frage, ob bei Fleischnahrung weniger Zucker ausgeschieden wird als bei Amylaceennahrung übergehen. Ich that das in der Weise, dafs ich 3 Tage lang bei streng antidiabetischer Diät, die ich schon einen Tag vorher innegehalten, morgens, mittags und abends je 5 g Phlorhizin einnahm. Ich genofs morgens: Saccharin-Kakao mit 30 g Käse, mittags: Bouillon, Fleisch mit Bohnen- oder Krautsalat, Butter und Käse, dazu ein Glas Mosel mit Sauerbrunnen, abends: Fisch oder kalten Braten mit Kaffee ohne Milch und Zucker. Nachdem ich dann bei gemischter Kost 2 Tage lang kein Phlorhizin genommen, nahm ich wiederum 3 Tage zum Vergleiche bei reichlich amylaceenhaltiger Kost 15 g ein. Die gewonnenen Resultate lasse ich in einer vergleichenden Tabelle zusammengestellt folgen. (Siehe Tabelle II.)

Später nahm ich bei gemischter Kost 15 g Phlorhizin in alkoholischer Lösung auf einmal ein. Diese grofse Dosis wurde ohne Durchfall und ohne besondere Beschwerden vertragen. Die Harnmenge der nächsten 24 Stunden nach dem Einnehmen betrug 1780 ccm mit einem spezifischen Gewichte von 1026 und einem Zuckergehalte von 1,8 %. Ich schied mithin 32,04 g Zucker aus. Der Urin der nächstfolgenden 12 Stunden zeigte nur noch Spuren von Zucker. Zwar habe ich, wie aus Tabelle II ersichtlich, so hohe Zuckerwerte als in Tabelle I (5 g Phlorhizin 30,9 g Zucker) trotz der grofsen Tagesdosis von 15 g nur einmal (34,9 g) wieder erreicht. Ein kleiner Ausfall mag vielleicht dadurch bedingt sein, dafs in den ersten Versuchen mit Fehlingscher Lösung titriert war, während die Werte der Tabelle II auf genauen polarimetrischen Bestimmungen beruhen. Sowohl die Zuckerbestimmungen der Tabelle I wie II sind durch Prof. v. Mering kontrolliert worden. Ferner hat wohl der bald nach den grofsen Tagesdosen eingetretene Durchfall nicht alles Phlorhizin zur Wirkung kommen lassen. Dementsprechend ist an den Tagen wo Durchfall vorhanden, laut Tabelle stets eine geringere Menge Zucker ausgeschieden. Endlich kann man daran denken, dafs das wiederholt genommene Phlorhizin die

Resorption erschwert, somit einen Ausfall an Stoffwechselprodukten, folglich auch des Zuckers bewirkt hat. Solche hohe Werte, wie v. Mering durch subkutane Einführung von Phlorhizin erzielt hat, sind durch Einnahme per os wohl nicht zu erreichen. v. Mering injizierte einem Sarkomatösen bei vorwiegend animalischer Kost täglich 2 g Phlorhizin. Der Patient schied, 30 Tage lang so behandelt, durchschnittlich 97,6 g Zucker pro Tag aus. Der Tumor wurde leider nicht beeinflufst.

Das bisher beobachtete Verhalten, dafs „nach wiederholten Verabfolgungen gleicher Mengen Phlorhizin die Zuckerausscheidung stets geringer war, als nach der ersten Dosis“ (Minkowski), scheint bei mir nicht ganz zuzutreffen. Freilich fällt das Minimum beider Versuchsreihen auf den dritten Tag, doch das Maximum auf den zweiten.

Betrachten wir nunmehr unsere Tabelle mit Rücksicht auf die Frage: wird bei Kohlehydratnahrung mehr Zucker ausgeschieden als bei Fleischkost? Bei letzterer hatte ich durchschnittlich 26 g Harnzucker, bei jener dagegen nur 22,7 g. Im direkten Gegensatz zu Sée und Gley konstatieren also meine Versuche, dafs bei animalischer Kost anscheinend sogar mehr Zucker im Harn erscheint, als bei kohlehydratreicher Nahrung. Meine Beobachtungen stimmen überein mit denjenigen von Moritz und Praufsnitz. Sie schreiben: „Sehr auffällig jedoch erscheint, dafs bei Fleischkost im Durchschnitt relativ mehr Zucker ausgeschieden wird, als bei Kohlehydratkost!“ Sie erklären diese Erscheinung (nach Rubner) daraus, dafs 100 g Muskeleiweifs 442,4 Kalorien und demnach 119,8 g Traubenzucker entsprechen. Dieser hohe Wert fällt umsomehr ins Gewicht, als das Fleisch im Vergleich zu den Kohlehydraten leichter resorbiert wird. Legt man genannten Wert zu Grunde und reduziert ihn auf frisches Fleisch, so entsprechen etwa 100 g desselben 25 g Traubenzucker. Zur bessern Gegenüberstellung lasse ich einen Auszug aus der Tabelle von Moritz und Praufsnitz folgen. (Siehe Tabelle III.)

Stets wird, wie die Tabelle lehrt, ein grofser Teil des entstehenden Zuckers verbrannt, und zwar bei Amylaceennahrung relativ mehr als bei Fleischdiät.

In Betreff der früher besprochenen Frage der Zuckerbildung aus Eiweifs vermögen meine Versuche keinen strikten Beweis zu liefern. Die während der $3^1/_2$ Tage mit einer von Kohlehydraten freien Kost ausgeschiedene Zuckermenge von 84 g kann ebensogut auf Rechnung des vorhandenen Glykogens gesetzt werden, welches bekanntlich bei gut genährten Personen ca. 300 g beträgt. Immerhin kann der Umstand, dafs bei Fleischkost sogar mehr Zucker ausgeschieden wurde, für die Frage der Zuckerbildung aus Eiweifs verwertet werden. Diesen Vorgang fafst Pflüger als einen pathologischen auf, der nur unter solchen abnormen Verhältnissen, wie der Phlorhizinwirkung, zu stande käme. Dagegen spricht aber, dafs das Phlorhizin weder bei Versuchstieren noch bei mir so hochgradige Störungen hervorgerufen hat, wie man sie von einer Substanz, die etwas ganz Abnormes und sonst Unerhörtes zu Wege brächte, doch erwarten sollte. Vielmehr liegt es viel näher anzunehmen, dafs das Phlorhizin den normalerweise sowohl aus Kohlehydraten als aus Eiweifs gebildeten Zucker in den Urin übertreten läfst.

Zum Schlufs erübrigt es noch auf die Frage einzugehen, wo und wie der Phlorhizindiabetes zu stande kommt. Der vom Phlorhizin durch Kochen mit verdünnter Säure abgespaltene Zucker, die Phlorose, kann nicht der ausgeschiedene Zucker sein, denn er beträgt nur 38,1 % des Phlorhizins (Praufsnitz), und alle Beobachter fanden weit höhere Zuckerwerte. Ich schied nach 5 g Phlorhizin, also etwa 2 g Phlorose, 30,9 g Zucker, das fünfzehnfache Quantum aus. Überdies wird die Phlorose, welche identisch mit Glukose ist, wie jeder andere Zucker verbrannt. Interessant ist die von Minkowski beiläufig erwähnte Vorstellung: „Phlorhizin, in der Niere durch Schmiedebergs Histozym gespalten in Phloretin und Zucker, regeniere sich aus dem Blutzucker immer wieder zu Phlorhizin, während der Zucker mit dem Urin abginge. Das Spiel könnte auf diese Weise so lange dauern, bis auch alles Phlorhizin mit dem Harn fortgespült wäre.“ Er verkennt jedoch nicht, dafs dieser unbewiesenen Vorstellung manches entgegensteht. Das Phlorhizin geht allerdings als solches in den

Harn über, wie bereits Pietkiewicz konstatierte. v. Mering, Praufsnitz und Moritz fanden dasselbe im Harn wieder. Die Eisenchloridreaktion zeigte auch, wie oben erwähnt, in meinen Versuchen einen Übergang des Phlorhizins in den Harn. Nachdem endlich Cremer und Ritter durch genaue chemische Analysen nachwiesen, dafs subkutan injiziertes Phlorhizin vollständig im Urin wiederkehrt, kann man nicht mehr versucht sein, wegen der Phlorose eine Korrektur der Zuckerwerte, z. B. bei Versuchen mit rein animalischer Kost, eintreten zu lassen.

Von den Organen, die den Phlorhizindiabetes bewirken könnten, ist die Leber schon durch die Thatsache ausgeschlossen, dafs nach ihrer Exstirpation Phlorhizin wirksam bleibt. Auch das Pankreas ist nicht die Quelle; denn der Pankreasdiabetes wird durch Phlorhizin wesentlich gesteigert. Ferner ist der Blutzucker beim Pankreasdiabetes vermehrt, beim Phlorhizindiabetes vermindert. Bereits v. Mering hat dieses beobachtet, wie Tabelle IV zeigt. Diese Erscheinung hat derselbe schon so gedeutet, dafs man die Ursache des Phlorhizindiabetes in den Nieren suchen müsse. Von allen späteren Beobachtern wurde dieser niedrige Zuckergehalt des Blutes bestätigt, nur Coolen will das Gegenteil konstatiert haben. Hänisch meinte, durch Phlorhizin würde die Oxydation des Zuckers verhindert; Thiel und Lépine nehmen eine Überproduktion desselben an. Minkowski schliefst sich der Auffassung v. Merings an, nämlich die Ursache des Phlorhizindiabetes seien Störungen in den Sekretionsvorgängen der Nieren ohne Hemmung der Oxydationsvorgänge und ohne Steigerung der Zuckerproduktion. Er begründet experimentell diese Auffassung durch Exstirpation beider Nieren und findet nur ein Ansteigen des Zuckergehaltes im Blute, welcher durch Phlorhizin erniedrigt war, bis zur Norm. Während nach Pankreasexstirpation der Blutzucker nach Sehabad durch Unterbindung der Ureteren ums sechsfache erhöht wurde, war bei Phlorhizindarreichung nach diesem Eingriff keine Erhöhung zu konstatieren. Ouchinsky fand in den Nierengefässen nach Phlorhizin 0,087 bis 0,12% Zucker, Unterbindung der Ureteren ergab auch nur 0,18 bis 0,21% Zucker. Zuntz injizierte Phlorhizin in eine Niere. Diese schied weit rascher

und dauernd reichlicher Zucker aus als die andere. Rosenfeld will nach Phlorhizineingabe akute Fettinfiltrationen der Leber, die ohne morphologische und funktionelle Störungen bestanden und nach Aussetzen des Mittels zurückgingen, beobachtet haben. Trambusti und Nesti dagegen haben nur in der Niere Veränderungen gefunden, und zwar an den Epithelien der geraden und der gewundenen Kanälchen. Diese histologischen Untersuchungen verdienen noch weiter fortgesetzt zu werden. Immerhin können wir nach allem die Niere als Quelle des Phlorhizindiabetes ansehen.

Zum Schlufs ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Prof. v. Mering, für Überlassung der Arbeit sowohl, als besonders für die Winke und Unterstützung, welche derselbe bei der Ausführung mir zukommen liefs, meinen Dank abzustatten.

Tabelle I.

Tag.	Phlorhizin Menge und Einnehmezeit	Urin Zeit von — bis	Menge ccm	Spez. Gew.	Zucker in %	Zucker in g	Bemerkungen
9. I.	5 g in Sodalösung 12½ Uhr	12½—3 Uhr	202	1028	3,3	6,67	Erbrechen nach 1 Stunde.
		3—10 Uhr	595	1029	0,3	1,785	Sa. 8,455 g Zucker.
		10—10 Uhr früh	530	1029	Spur.	—	
10. I.	5 g in Sodalösung 12½ Uhr	bis 10 Uhr abends	695	1029	1,0	6,95	Erbrechen nach 2 Stunden.
		von 10 Uhr abends bis 10 Uhr früh	340	1028	0,25	0,85	Sa. 7,80 g Zucker.
11. I.	2 g in Sodalösung 12 Uhr.	12—2 Uhr	148	1025	2,6	3,848	Gut vertragen.
		2—5 Uhr	180	1023	0,6	1,08	843 Urin mit 7,83 g Zucker.
		5—7 Uhr	160	1020	1,0	1,6	
		7—8 Uhr abends	120	1030	0,5	0,6	
		8 Uhr abends bis 7 Uhr früh	235	1029	0,3	0,705	
14. I.	5 g Phl. in Alkohol 6 Uhr abends	6 Uhr abends bis 12 Uhr nachts	565	1030	**3,57**	20,17	Gut vertragen.
		12—6 Uhr abends des folgend. Tages	1040	1028	1,04	10,816	Sa. **30,986** g Zucker in 1605 Urin.
15. I.	7 g in Alkohol 6 Uhr abends	6 Uhr abends bis 8 Uhr früh	1120	1031	2,77	31,02	Gut vertragen.
		8 Uhr früh bis 6 Uhr abends	Urin durch Versehen verschüttet				Stuhl breiig.

Tabelle II.

A. Versuchsreihe ohne Kohlehydrate.

Tag	Phlorhizin	Urin			Zucker		Bemerkungen.
		Menge ccm	Zeit	spec. Gew.	in %	in g	
30. I.	dreimal täglich je 5 g in Alkohol.	1740	von 8 Uhr früh an 24 Stunden	1033	1,5	26,1	Normaler Stuhl.
31. I.		2210	desgl.	1030	1,58	34,918	desgl.
1. II.		2010	desgl.	1030	0,85	17,085	Dreimal dünner Stuhl.
2. II.	Ohne Phlorhizin	1210	8 Uhr früh bis 8 Uhr abends	1020	0,5	6,05	Normaler Stuhl.

B. Versuchsreihe mit Kohlehydraten.

5. II.	Dreimal täglich je 5 g in Alkohol.	3400	von 8 Uhr früh	1016	0,5	17,0	Zweimal dünner Stuhl.
6. II.		1590	24 Std. desgl.	1028	1,75	27,825	Normaler Stuhl.
7. II.		3130	desgl.	1019	0,75	23,475	desgl.
8. II.	Ohne Phlorh.	630	von 8 Uhr früh b. 8 Uhr abends	1028	Spur.	—	desgl.

A. Ohne Kohlehydrate Durchschnitt 26 g Zucker pro die.

B. Mit Kohlehydraten Durchschnitt 22,77 g Zucker pro die.

Tabelle III.

Auszugsweise nach Moritz und Praufsnitz.

A. Fleischnahrung.

Fleisch g	Zuckergehalt theoretisch	Zuckergehalt wirklich ausgeschieden	Verhältnis des ausgeschiedenen zum theoretischen Zucker
200	51,0	20,2	40,4 %
300	80,9	29,5	36,4 „
500	110,4	43,5	39,4 „
600	106,0	36,9	34,9 „
1800	349,0	118,7	34,0 „

B. Kohlehydrat-Nahrung.

Stärke			
174	193	41,2	21,3 „
174	193	35,5	18,4 „

Tabelle IV (v. Mering).

	Zucker im Harn %	Zucker im Blute %
Versuch LI . .	6,5	0,09
„ LII . .	9,2	0,095
„ LIII . .	8,6	0,082

Lebenslauf.

Ich, Joseph Korte aus Ostercappeln, wurde daselbst geboren am 3. April 1872. Meine erste Ausbildung erhielt ich auf der Volksschule, genofs aber aufserdem Privatunterricht. Michaelis des Jahres 1885 kam ich auf Quarta des Gymnasiums zu Meppen. Von Untersekunda an besuchte ich das Gymnasium Carolinum zu Osnabrück, wo ich 1892 zu Ostern das Reifezeugnis erhielt. Im ersten Semester bezog ich zum Studium der Medizin die Universität Freiburg i. B. Vom zweiten bis zum fünften Semester inclusive studierte ich in Halle Medizin. Hier machte ich am Ende des vierten Semesters, den 27. Februar 1894, das tentamen physicum. Im sechsten Semester war ich in Marburg bei der medizinischen Fakultät inskribiert und genügte meiner Militärpflicht beim 11. Hessischen Jägerbataillon. Seit meinem siebenten Semester studiere ich wieder in Halle. Hier bestand ich am 13. März cr. das Examen rigorosum. Während meiner hiesigen Studienzeit hatte ich die Vergünstigung, in der medizinischen Poliklinik bei Herrn Prof. v. Mering, in der dermatologischen Klinik bei Herrn Privatdocent Dr. Kromayer und in der chirurgischen Klinik bei Herrn Prof. v. Bramann je drei Monate Volontär zu sein, wofür ich an dieser Stelle gern meinen Dank abstatte.

Meine akademischen Lehrer waren in:

Freiburg: Keibel, Oppel, Wiedersheim.
Marburg: Barth, Lahs, H. Meyer.
Halle: Ackermann, Bernstein, v. Bramann, Braunschweig, Eberth, Eisler, Fehling, Fraenkel, Grenacher, Harnak, v. Herff, v. Hippel, Hitzig, Kromayer, Leser, v. Mering, Oberst, Pott, Volhard, Welcker.

Thesen.

I.

Beim Phlorhizindiabetes erzeugt Amylaceennahrung keine gröfsere Zuckerausscheidung als Fleischkost.

II.

Zur Behandlung der Lues ist der von ungeübter Hand ausgeführten Inunktionskur die Spritzkur vorzuziehen.

Besonders zu empfehlen:

Rp. Hydrarg succinimitici
Cocain. muriat. āā 0,65
Aq. dest. ad. 50,0
D. in vitr. nigr. ampl.
S. tägl. 1 Spritze.
Für eine Kur sind mindestens 30 Spritzen erforderlich.

III.

Bei Behandlung der chronischen Gonnorrhoe compliziert mit Cystitis besteht die beste Behandlung in Ganzausspülungen mit Sol. arg. nitr. (1,0 : 2000,0) bis (1,0 : 800,0).